

Stanowisko grupy ekspertów w sprawie zabiegów przezskórnej denerwacji nerek w leczeniu nadciśnienia tętniczego w Polsce

Catheter-based renal sympathetic denervation for the treatment of resistant arterial hypertension in Poland — experts consensus statement

Adam Witkowski¹, Andrzej Januszewicz², Jacek Imiela³, Krzysztof Narkiewicz⁴, Grzegorz Opolski⁵,
Olgiard Rowiński⁶, Jerzy Sadowski⁷, Dariusz Dudek⁸, Leszek Bryniarski⁹, Robert J. Gil¹⁰,
Marcin Adamczak¹¹, Stefan Grajek¹², Jacek Kądziera¹, Aleksander Prejbisz², Maciej Nowicki¹³

¹Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Instytut Kardiologii, Warszawa; ²Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Warszawa; ³Oddział I Wewnętrzny i Nefrologii, Międzyzłeski Szpital Specjalistyczny, Warszawa; ⁴Zakład Nadciśnienia Tętniczego, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk; ⁵I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa; ⁶Zakład Radiologii Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa; ⁷Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków; ⁸Pracownia Hemodynamiki Szpitala Uniwersyteckiego, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków; ⁹Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Instytutu Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków; ¹⁰Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Centralny Szpital Kliniczny, MSWiA, Warszawa; ¹¹Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice; ¹²Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Poznań; ¹³HTA Audit

WSTĘP

Dnia 15 czerwca 2011 r. w Warszawie odbyło się spotkanie ekspertów w dziedzinie kardiologii, hipertensjologii, nefrologii, chorób wewnętrznych, radiologii i kardiologii poświadczone zabiegom przezskórnej (przecewninkowej) denerwacji nerek (PDN) w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego (ONT). Celem spotkania było zaprezentowanie dotychczasowego stanu wiedzy na temat metod diagnostyki i terapii prawdziwie opornego nadciśnienia tętniczego, określenie roli i znaczenia zabiegów PDN w leczeniu ONT, próba zdefiniowania liczebności grupy docelowej pacjentów z ONT w Polsce, którzy mogliby zostać poddani zabiegowi PDN, oraz omówienie strategii postępowania mającego na celu wprowadzenie zabiegów PDN „do koszyka” świadczeń gwarantowanych w Polsce.

DEFINICJA, WYSTĘPOWANIE, DIAGNOSTYKA I FARMAKOTERAPIA ONT

Zagadnienie ONT jest w ostatnich latach problemem o rosnącym znaczeniu klinicznym, m.in. ze względu na stosunkowo wysoką częstość występowania w populacji chorych na nadciśnienie tętnicze. Należy odnotować coraz większą liczbę opracowań dotyczących tego zagadnienia, które ukazując się na łamach czasopism medycznych, znacząco po-

głębiają wiedzę o częstości występowania, przyczynach i następstwach ONT. Obecnie najczęściej stosowana tradycyjna definicja określa ONT jako sytuację, w której mimo stosowania w odpowiednich dawkach i we właściwym skojarzeniu co najmniej 3 leków hipotensyjnych, z wykorzystaniem diuretyku, nie udaje się obniżyć ciśnienia tętniczego do pożądanych wartości [1–4].

Należy jednak odnotować, że ostatnio zaproponowano inne określenie, zgodnie z którym oporność na terapię oznacza konieczność przyjmowania 4 i więcej leków hipotensyjnych w celu zapewnienia kontroli ciśnienia tętniczego. Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i w Europie wskazują na sięgający blisko 13% odsetek występowania ONT w populacji chorych leczonych na nadciśnienie tętnicze [1–4].

Pacjent z ONT charakteryzuje się zazwyczaj częstszą obecnością powikłań narządowych w porównaniu z osobą ze skutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym — dotychczasowe badania wskazują zwłaszcza na wyższe ryzyko wystąpienia udaru mózgu i innych poważnych powikłań w układzie sercowo-naczyniowym [1–4].

W diagnostyce ONT osiągnięto postęp dzięki upowszechnieniu metod całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego i stosowania pomiarów domowych — umożliwia to potwierdzenie prawdziwej oporności i wykluczenia rzekomej [1–4].

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Adam Witkowski, Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa, tel: +48 22 34 34 127, faks: +48 22 34 34 506, e-mail: witkowski@hbz.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Niewątpliwym osiągnięciem w ustaleniu przyczyn ONT jest rozwój nowych metod diagnostyki nadciśnienia tętniczego, pozwalających na skuteczniejsze rozpoznanie wielu postaci wtórnego nadciśnienia tętniczego. Ponadto obecnie lekarz w codziennej praktyce dysponuje większymi możliwościami farmakoterapii ONT.

Niezależnie od postępów w farmakoterapii ostatnio opublikowano wyniki badania Simplicity HTN-1 i Simplicity HTN-2, oceniające zabiegowe leczenie opornego nadciśnienia tętniczego polegające na denerwacji nerek, a także wyniki badań opartych na metodzie stymulacji elektrycznej odruchu z zatoki szyjnej [5, 6].

Zasady postępowania z chorym na ONT zostały opublikowane w obowiązujących wytycznych *European Society of Hypertension i European Society of Cardiology* (ESH/ESC) z 2007 r. oraz w ich aktualizacji dokonanej w 2009 r. przez ekspertów Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Należy podkreślić, że szczegółowe zasady diagnostyki i leczenia ONT są przedmiotem odrębnych, ogłoszonych w 2008 r. zaleceń opracowanych przez *American Heart Association* (AHA) [1–3].

Panuje zgodny pogląd, że obok nieprzestrzegania zasad modyfikacji stylu życia jedną z najczęstszych przyczyn rozwoju ONT jest niewłaściwy schemat leczenia hipotensyjnego i/lub niestosowanie się do zaleceń terapeutycznych. Nieskuteczność terapii hipotensyjnej często wynika z przeciążenia objętościowego, związanego m.in. z nadmierną podażą sodu, postępującego uszkodzenia nerek czy nieadekwatnego leczenia diuretykami. Zwrócono także uwagę na udział współczulnego układu nerwowego w rozwoju ONT [1–4].

Należy zaznaczyć, że współczesne zasady farmakoterapii u chorych na ONT kładą nacisk zwłaszcza na [1–4]:

- wykorzystanie leków moczopędnych i uwzględnianie stopnia wydolności nerek;
- konieczność właściwego połączenia 2 leków hipotensyjnych o różnych mechanizmach działania. Do schematu leczenia o udokumentowanej skuteczności i korzyściach należy zwłaszcza połączenie inhibitora konwertazy angiotensyny lub sartanu z antagonistą wapnia. Zwrócono jednak uwagę, że w terapii cięższych postaci nadciśnienia tętniczego większą skutecznością odznacza się połączenie 2-lekowe uwzględniające diuretyk w porównaniu ze schematem bez wykorzystania leku moczopędnego;
- konieczność u części chorych połączenia 3 i więcej leków hipotensyjnych — przykładem korzystnego skojarzenia jest połączenie inhibitora konwertazy angiotensyny lub sartanu z antagonistą wapnia i z diuretykiem tiazydowym. Zwrócono jednak uwagę, że w przeciwieństwie do różnych schematów połączeń 2 leków brakuje szeroko zakrojonych badań klinicznych porównujących i oceniających skuteczność różnych skojarzeń 3 leków hipotensyjnych — w tych sytuacjach dobór schematu leczenia jest wynikiem najczęściej klinicznego doświadczenia lekarza prowadzącego terapię;

- uproszczenie — przy konieczności stosowania 3 leków hipotensyjnych — schematu leczenia poprzez włączenie preparatu złożonego zawierającego 2 leki hipotensyjne;
- przy wyborze leku beta-adrenolitycznego podkreśla się korzyść ze stosowania preparatu łączącego zdolność blokady receptorów beta- i alfa-adrenolitycznych;
- w przypadku nieosiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego zaleca się dołączenie leku z grupy antagonisty receptora aldosteronu — spironolaktanu lub eplerenonu;
- podkreśla się potencjalne korzyści z określenia profilu reninowego u chorego na ONT;
- zwrócono uwagę, że w leczeniu ONT skuteczne były niektóre leki starszej generacji, takie jak bezpośrednio rozszerzające tętniczki (hydrałazyna) lub działające ośrodkowo (klo-nidyna). W terapii ONT skuteczny jest także minoksydyl.

Omawiając zagadnienia związane z diagnostyką i leczeniem ONT, należy odnotować, że są one ważne dla lekarzy różnych specjalności, m.in. hipertensjologów, kardiologów, nefrologów, geriatrów czy lekarzy rodzinnych.

ZABIEGI DENERWACJI NEREK W TERAPII ONT — OBECNY STAN WIEDZY I PERSPEKTYWY

Nerki są unerwione przez 2 rodzaje włókien układu współczulnego: włókna eferentne, biegnące z centralnego układu nerwowego do nerek, oraz aferentne, biorące swój początek w nerkach i przewodzące impulsy do centralnego układu nerwowego. Oba rodzaje włókien biegną wzdłuż tętnic nerkowych wewnątrz ich przydanki. Stymulacja włókien eferentnych powoduje wazokonstrykcję naczyń nerkowych, a w konsekwencji spadek przepływu nerkowego i przesączania kłębuskowego, zwiększone wydzielanie reniny i norepinefryny oraz zwiększoną reabsorpcję jonów sodu. W badaniach doświadczalnych wykazano, że pobudzenie nerkowych włókien aferentnych poprzez wpływ na ośrodki w podwzgórzach tylnym, powoduje zwiększoną aktywność centralnego układu współczulnego. Nerkowe włókna układu współczulnego mają zatem istotny wpływ na udział nerek w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Poszukiwano zatem metody mało-inwazyjnej, której działanie byłoby ograniczone do uszkodzenia włókien współczulnych, eferentnych i aferentnych, przebiegających w ścianie tętnic nerkowych. Efektem prac było powstanie cewnika Symplicity (Ardian, Palo Alto, USA) i przeprowadzenie zabiegu denerwacji metodą przezskórną. Zabieg wykonuje się z dostępu przez tętnicę udową, w znieczuleniu miejscowym. Obecnie stosowany cewnik Symplicity drugiej generacji ma średnicę 5 F i jest wprowadzany do światła tętnicy nerkowej przez cewnik prowadzący 6 F umieszczony w jej ujściu. Cewnik na końcu proksymalnym jest wyposażony w specjalną dźwignię, umożliwiającą zarówno rotację (obrót), jak i zgięcie końcówki elektrody. W czasie zabiegu cewnik jest podłączony do generatora energii o wysokiej częstotliwości (50 Hz) z odpowiednim algorytmem działania, który emituje prąd elektryczny o mocy 5–8 W

w ścianę tętnicy nerkowej, doprowadzając do wzrostu temperatury i uszkodzenia znajdujących się w przydanie eferentnych i aferentnych włókien nerwowych. Cewnik Symplicity początkowo umieszczany jest w dystalnej części pnia tętnicy nerkowej, gdzie wykonuje się pierwszą aplikację, a następnie w trakcie wykonywania kolejnych aplikacji jest wycofywany co 5 mm i rotowany o ok. 90° tak, aby dokonać aplikacji obejmujących cały obwód tętnicy. Denerwację przeprowadza się w obu tętnicach nerkowych w czasie jednej procedury — średnio wykonuje się 4–6 aplikacji w każdej tętnicy (w zależności od długości pnia tętnicy) [5–7].

Wskazania do zabiegu PDN to [5–7]:

- ONT definiowane jako ciśnienie skurczowe w pomiarach gabinetowych przekraczające 160 mm Hg mimo stosowania w optymalnych dawkach 3 leków hipotensyjnych, w tym diuretyku;
- przy wykluczeniu wtórnych przyczyn nadciśnienia tętniczego i występowania nadciśnienia tętniczego „białego fartucha” w całodobowym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego.

Przeciwwskazania do zabiegu PDN to [5–7]:

- kliniczne:
 - wiek < 18. rż.;
 - obecność chorób zwiększających ryzyko krwawień związanych z procedurą przezskórną (skaza krwotoczna, małopłytkowość, ciężka niedokrwistość);
 - przewlekła choroba nerek definiowana jako GFR < 45 ml/min (brak danych na temat bezpieczeństwa procedury w tej grupie pacjentów);
 - cukrzyca typu 1 (brak danych na temat bezpieczeństwa procedury w tej grupie pacjentów);
 - ciąża;
- anatomiczne:
 - istotne nieprawidłowości budowy tętnicy nerkowej: istotne zwężenie tętnicy, tętniak ściany tętnicy, średnica tętnicy < 4 mm, bardzo kręty przebieg pnia tętnicy nerkowej uniemożliwiający wprowadzenie cewnika Symplicity;
 - przebyty zabieg angioplastyki lub implantacji stentu do tętnicy nerkowej;
 - zespół Leriche’a lub tętniak aorty brzusznej zwiększający ryzyko powikłań okołozabiegowych.

Najczęstszymi bezpośrednimi powikłaniami są typowe dla zabiegów przezskórnych powikłania miejscowe, tj. krwiak w miejscu nakłucia tętnicy udowej, rzadko tętniak rzekomy; częstość ich występowania w badaniach klinicznych oceniono na 2%.

Dotychczas opublikowano wyniki 2 badań z zastosowaniem PDN w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego: badanie „first-in-man” z udziałem 45 pacjentów, rozszerzonego następnie do 137 chorych i oznaczonego akronimem Symplicity-HTN1 oraz randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną znanego pod akronimem Symplicity-HTN2.

W badaniu Symplicity-HTN1 zaobserwowano istotną redukcję ciśnienia tętniczego skurczowego oraz rozkurczowego w toku obserwacji. Średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego wyniosło 20/10; 24/11; 25/11 oraz 23/11 mm Hg po odpowiednio 1, 3, 6 i 12 miesiącach. Wpływ zabiegu denerwacji na ciśnienie tętnicze był zachowany również po 18 i 24 miesiącach od zabiegu [5, 8]. Do randomizowanego badania klinicznego Symplicity-HTN2 włączono 106 pacjentów w wieku 48 ± 12 lat, losowo włączonych do zabiegu denerwacji (52 chorych) lub grupy kontrolnej (54 chorych). Średnie ciśnienie tętnicze wyniosło 178/98 mm Hg mimo leczenia średnio 5,3 lekami hipotensyjnymi. Odnotowano istotną redukcję skurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu z grupą kontrolną w każdym punkcie czasowym obserwacji, w tym spadek ciśnienia tętniczego o 32/12 mm Hg po 6 miesiącach po zabiegu denerwacji. Aż u 84% pacjentów poddanych zabiegowi PDN odnotowano redukcję skurczowego ciśnienia tętniczego ≥ 10 mm Hg. Brak poprawy zaobserwowano tylko u 10% pacjentów. W pomiarach domowych średnia redukcja ciśnienia tętniczego w grupie leczonej wyniosła 20 mm Hg (skurczowe) i 12 mm Hg (rozkurczowe) w porównaniu ze wzrostem ciśnienia skurczowego o 2 mm Hg i brakiem spadku ciśnienia rozkurczowego w grupie kontrolnej [6].

Należy podkreślić, że w obu badaniach Symplicity (HTN1 i HTN2) nie stwierdzono niekorzystnego wpływu zabiegów PDN na parametry wydolności nerek [5–8].

Ponadto zabiegi PDN mogą korzystnie wpływać na regulację zaburzeń przemiany glukozy u pacjentów z ONT oraz na zmniejszenie zaburzeń oddychania u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym (OSA) i ONT. Świadczy to, jak się wydaje, o wspólnym dla tych jednostek chorobowych zaburzeniu działania współczulnego układu nerwowego. Trwają także badania nad zastosowaniem denerwacji nerek u pacjentów z niewydolnością serca [9, 10].

FINANSOWANIE ŚWIADCZEŃ OPIEKI ZDROWOTNEJ W POLSCE A ZABIEGI DENERWACJI NEREK

Zgodnie z ustawą z dnia 25 czerwca 2009 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dziennik Ustaw Nr 118, poz. 989) zawartość poszczególnych części koszyka świadczeń gwarantowanych jest określana przez Ministra Zdrowia (MZ) za pomocą stosownych rozporządzeń.

Każda część „koszyka” jest szczegółowo zdefiniowana pod względem wykonywanych procedur (wg kodyfikacji ICD-9), rozpoznań (wg kodyfikacji ICD-10) oraz wymogów, jakie stawiane są świadczeniodawcom. Na podstawie tych wszystkich danych są przygotowywane kontrakty dla świadczeniodawców. Ustawodawca przewidział w ustawie odpowiednie ścieżki refundacyjne. Ustawa reguluje także, kto inicjuje proces aplikacji o refundację, kto i w jaki sposób zarządza procesem

aplikacji o refundację, jakie kryteria i dokumenty są potrzebne do podjęcia decyzji o refundacji.

Planując finansowanie każdej technologii medycznej w kraju, w tym denerwacji nerkowej, należy rozważyć następujące kroki:

- zakwalifikowanie świadczenia jako świadczenia gwarantowanego;
- podjęcie decyzji, w ramach której części „koszyka” omawiane świadczenie (technologia medyczna) powinno być finansowane;
- określenie poziomu finansowania świadczenia i scharakteryzowanie grupy pacjentów wraz z określeniem warunków realizacji świadczenia, jakim jest zabieg denerwacji.

ZWIĘKSZENIE DOSTĘPU DLA OSÓB Z ONT DO ZABIEGÓW DENERWACJI NEREK W POLSCE

Można obecnie oszacować, że w Polsce docelowa populacja chorych na ONT kwalifikujących się do zabiegów PDN wynosi 2000 pacjentów rocznie. Konieczne wydaje się utworzenie polskiego rejestru osób, u których przeprowadzono zabiegi PDN, uwzględniając: zagadnienie docelowej liczby pacjentów włączonych do rejestru, szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia, czas trwania obserwacji, liczbę ośrodków (zabiegi powinny być wykonywane w pracowni kardiologii inwazyjnej lub radiologii zabiegowej) uczestniczących w prowadzeniu rejestru, minimalne wymagania sprzętowe oraz dotyczące personelu, źródła finansowania rejestru. Rejestr zabiegów denerwacji, obejmujący pacjentów, u których do tej pory wykonano te zabiegi, jak również włączanych prospektywnie, zawierający także ocenę koszt–efektywność zabiegów PDN stałby się podstawą o wystąpieniu do właściwych urzędów o umieszczenie PDN w „koszyku” świadczeń gwarantowanych.

WNIOSKI

1. Oporne nadciśnienie tętnicze dotyczy chorych, u których w trakcie szczegółowej diagnostyki wykluczono wtórne przyczyny nadciśnienia tętniczego i nie uzyskano zadowalającej kontroli ciśnienia tętniczego w trakcie terapii skojarzonej 3-lekowej, obejmującej diuretyk.
2. W Polsce liczbę chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym można oszacować na 12–13% populacji chorych leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego.
3. Przezskórna denerwacja nerek jest nowym sposobem terapii zarezerwowanym dla pacjentów z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym. Jej skuteczność została potwierdzona w badaniu randomizowanym i rejestrach obserwacyjnych. Kwalifikacja pacjenta do zabiegu denerwacji nerek wymaga przeprowadzenia wielu specjalistycznych badań diagnostycznych, oceniających z jednej strony czynniki biochemiczno-fizjologiczne, z drugiej parametry anatomiczne.
4. Można wstępnie oszacować, że zabiegi przezskórnej denerwacji nerek, po uwzględnieniu pacjentów z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym oraz wzięciu pod

uwagę różnych aspektów i możliwości ich wykonania, znalazłyby zastosowanie u ok. 2000 chorych na nadciśnienie tętnicze w Polsce rocznie. Przed zabiegami denerwacji pacjenci powinni być diagnozowani i przygotowywani przez zespół składający się z hipertensjologa i kardiologa z ośrodka referencyjnego w zakresie diagnostyki i leczenia nadciśnienia tętniczego, a same zabiegi muszą być wykonywane w pracowniach kardiologii inwazyjnej lub radiologii zabiegowej przez odpowiednio przeszkolony zespół operatorów.

Konflikt interesów: Adam Witkowski i Andrzej Januszewicz — wynagrodzenie za udział w badaniach HTN-1 i HTN-2 od firmy Medtronic; Olgierd Rowiński — Proctor firmy Medtronic (stentgraft); Dariusz Dudek — honoraria jako członek zespołu doradców firmy Medtronic; Jacek Kądziała — grant wyjazdowy na kongres naukowy opłacony przez firmę Medtronic; Maciej Nowicki — wynagrodzenie od firmy Medtronic Poland Sp. z o.o. w związku z przygotowaniem analizy potencjału refundacyjnego denerwacji tętnic nerkowych

Piśmiennictwo

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2007; 25: 1105–1187.
2. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*, 2009; 27: 2121–2158.
3. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*, 2008; 51: 1403–1419.
4. Januszewicz A, Prejbisz A. Oporne nadciśnienie tętnicze. Zasady postępowania w praktyce lekarskiej. *Via Medica*, Gdańsk 2009.
5. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*, 2009; 373: 1275–1281.
6. Esler MD, Krum H, Sobotka PA et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2010; 376:1903–1909.
7. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med*, 2009; 361: 932–934.
8. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*, 2011; 57: 911–917.
9. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation*, 2011; 123: 1940–1946.
10. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension*, 2011; 58: 559–565.